

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЭКСПРЕССИИ ОНКОБЕЛКА P53 В ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Чазова Н.Л.¹, Швец Н.А.², Берщанская А.М.¹, Мельникова Н.В.¹

ФГУ «РНЦРР Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», кафедра патологической анатомии ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Росздрава, г. Москва

Актуальность темы обусловлена высокой распространенностью рака шейки матки, диагностикой его преимущественно на поздних стадиях и неудовлетворительными результатами лечения, что требует совершенствования методов скрининга и лечения больных этой формой заболевания.

Цель: исследование экспрессии онкобелка p53 как возможного прогностического маркера эффективности дооперационного химиотерапевтического, лучевого и комплексного воздействия на рак шейки матки на этапе обследования больных.

Ген p53 является геном супрессором опухолевого роста, его особенностью является одновременное функционирование обоих аллелей в нормальных клетках. Нарушение функции гена p53 может происходить в результате потери одного аллеля и/или мутации в другом. Итогом является сверхэкспрессия онкобелка p53 или появление мутантной формы этого белка, утрата его сдерживающего влияния на пролиферацию клеток, что проявляется в неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток.

Прогностическое значение онкобелка p53 у больных с раком шейки матки широко обсуждается. Некоторые иностранные литературные источники не находят связи между гиперэкспрессией онкобелка p53 (или существованием мутации гена p53) и клиническим течением заболевания. Другие делают выводы, что экспрессия мутантного онкобелка p53 определяет развитие опухоли с плохим прогнозом.

Материалы и методы: проанализирован биопсийный и операционный материал 20 пациенток (возраст от 23 до 68 лет) с плоскоклеточным раком шейки матки Iв-IIIв стадии до и после получения ими комбинированного лечения. Сравнивались размеры шейки матки до и после проведенного лечения (по результатам ультразвукового исследования органов малого таза). Определялась гистологическая структура опухоли, выраженность терапевтического патоморфоза и экспрессия онкобелка p53 с использованием моноклональных антител фирмы «Dako» (clone DO-7), системы визуализации EnVision™ + Dual Link и хромогена DAB (Dako).

Результаты исследования: Шейка матки до проведенного лечения во всех случаях была увеличена в размерах. После проведенной терапии в 19 из 20 случаев объем и размеры ее снизились. По гистологической структуре высокодифференцированные раки наблюдались в 3 случаях, умереннодифференцированные – в 8, низкодифференцированный рак из мелких клеток – 2 случая и плоскоклеточный рак из крупных клеток – в 6 случаях. Степень терапевтического патоморфоза у 10 больных определена как 1-2, у 9 женщин – 2-3 и у 1 пациентки – 4. Экспрессия p53 до проведенной терапии наблюдалась в 15 случаях (75%). Первоначально высокая экспрессия (более чем в 10% опухолевых клеток) была выявлена в 11 случаях (55%), слабая – в 4 случаях (20%), отсутствовал p53 в 5 случаях (25%). Усиление экспрессии после лечения наблюдалось в 11 случаях как с исходно высоким показателем p53 (7 случаев), так и в наблюдениях с первоначально слабой или отсутствующей экспрессией (4 случая). Снижение p53 было в 3 случаях (2 – с первоначально высоким p53, 1 – с низким). В 3 случаях экспрессия отсутствовала как до, так и после проведенной терапии. В 3 случаях p53 остался неизменным (1 случай со слабой экспрессией, 2 – с выраженной). В 60% случаев с исходно высоким уровнем p53 или его усилением в ходе лечения терапевтический патоморфоз был низким (1-2 степень). В 33,3% степень патоморфоза была расценена как 2-3. Лишь в одном случае (6,6%) степень патоморфоза была расценена как 3-4, но при этом интенсивность окрашивания сохранившихся опухолевых клеток после проведенной терапии возросла и клинически в дальнейшем у больной отмечалось прогрессирование заболевания с прорастанием мочевого пузыря и метастазами в печень. Во всех случаях с исходно низкой экспрессией p53 степень патоморфоза была исключительно 1-2. Однако в двух случаях после проведенной терапии отмечалось повышение накопления p53 (в одном – выраженное, в другом – слабое). В наблюдении с выраженным усилением экспрессии после проведенного лечения отмечалось также резкое усиление митотической активности (до 25 митозов в поле зрения). В случае с незначительным повышением p53 после терапии, несмотря на выраженный регресс опухоли (уменьшение объема опухоли на 68%) отмечались опухолевые эмболы в просвете сосудов. Еще в одном случае отмечались множественные опухолевые эмболы, но при этом накопление p53 после проводимой терапии было несколько сниженным.

В случаях с отсутствием экспрессии онкобелка p53 до лечения степень патоморфоза была расценена как 1-2 (2 случая), так и 2-3 (3 случая). После проведенной терапии в двух случаях с первоначальным отсутствием p53 появилась очень слабая экспрессия маркера. Клинически в 2 случаях отмечалось прогрессирование заболевания с продолженным ростом в малом тазу. Таким образом, данные случаи не укладываются в общее представление о связи экспрессии p53 и прогнозом заболевания.

Выводы: Степень дифференцировки плоскоклеточного рака не коррелировала ни с уровнем экспрессии онкобелка p53, ни со степенью терапевтического патоморфоза.

Экспрессия p53 разной степени выраженности в первичном материале наблюдалась в 75% случаев. Несмотря на уменьшение в ходе лечения размеров шейки матки в 60% случаев наблюдалась низкая степень терапевтического

патоморфоза. Повышение уровня экспрессии онкобелка p53, которое сопровождалось низкой степенью терапевтического патоморфоза, отмечалось у 55% женщин, причем в ряде случаев это сопровождалось резким повышением митотической активности, продолженным ростом опухоли, отдаленным метастазированием в течение 1-2 лет после операции. Данная картина сопровождалась низкой степенью терапевтического патоморфоза. В случае с высокой степенью патоморфоза сохранялись клетки опухоли с высокой экспрессией онкобелка.

Таким образом, уровень экспрессии онкобелка p53 может являться значимым для оценки эффективности лечения больных на дооперационном этапе.